ESTRATTO
DA
LA DIAGNOSI

ANNO III - *Luglio-Dicembre 1923*
Fascicolo dal N. XV al N. XX

Dott. L. RICCITELLI - *Aiuto*

Il valore prognostico della precipitazione delle globuline nel siero d'infermi affetti da malattie a tipo distruttivo o con intossicazione.

ISTITUTO DI PATOLOGIA E CLINICA MEDICA
DELL' UNIVERSITÀ DI PERUGIA
DIRETTO DAL PROF. R. SILVESTRINI

Dott. L. RICCITELLI - *Aiuto*

Il valore prognostico della precipitazione delle globuline nel siero d'infermi affetti da malattie a tipo distruttivo o con intossicazione.

Mentre, per suggerimento del mio Maestro, stavo eseguendo ricerche allo scopo di stabilire se esistesse una differenza nella velocità di precipitazione di sostanze inerti o a peso specifico alto e perciò facilmente precipitabili nei vari sieri sia d'individui sani che malati, m'accorsi che il giorno dopo l'esperienza, in alcuni casi, nel punto di contatto fra la sostanza precipitata al fondo della provetta e il siero in esame si trovava uno strato d'intorbidamento che, scosso, si diffondeva e rendeva opalescente il liquido. Pensai che potesse trattarsi di una precipitazione di elementi proteici provocato dalla sostanza chimica da noi adoperata la quale poteva aver portato nel seno del siero stesso un'alterazione dello stato colloidale. L'opalescenza scompariva, aggiungendo soluzione fisiologica. Giudicai perciò che sia lo strato d'intorbidamento, sia l'opalescenza consecutiva alle scosse fosse dovuta a *globuline*.

Mentre stavo studiando il modo di rendere più sensibile questa reazione e, in qualche maniera, utile alla clinica, comparve nella *Med. Klin.* N. 21-1923 il lavoro del Matéfy » *sull'uso dal solfato di alluminio per la flocculazione e la precipitazione delle globuline nel siero di sangue* ». Allora sperimentai, attratto da buoni risultati ottenuti dall'autore, questo nuovo metodo ponendomi nelle sue stesse condizioni di esperimento.

Il mattino dai miei malati — in maggior parte affetti da tubercolosi polmonare a vari stadi dell' affezione — prima che ingerissero alimenti, estraevo 2 cmc. di sangue dalla vena di un braccio: dopo che il sangue era stato mezz'ora a temperatura ambiente ne distaccavo il coagulo e lo lasciavo sierare in ghiacciaia.

Prima di adoperare il siero — affinchè non vi fossero in sospensione globuli rossi — lo centrifugavo, indi a 0,2 di siero aggiungevo in provettine da Widal bene asciutte e sterili 0,8 di una soluzione di solfato d'alluminio al $^1/_2$ $^0/_{00}$ e agitavo perchè i 2 liquidi si mescolassero.

Le provette così preparate venivano poste a temperatura ambiente.

Esaminavo la reazione dopo $^1/_4$ d'ora, dopo $^1/_2$ ora, dopo $^3/_4$ d'ora, dopo un'ora e mezzo segnando il momento in cui iniziava il fenomeno della precipitazione e quando era ben netto. Dopo un'ora e mezzo cessava l' osservazione, secondo i consigli del Mátéfy stesso.

Oltre queste osservazioni riguardanti l'inizio del fenomeno e la fase di maggiore intensità, ho potuto notare che in alcuni casi l'opalescenza dei liquidi all'atto della miscela, è molto intensa, in altri meno, che in alcune provette la reazione presenta l'aspetto di una tipica flocculazione elegantissima e ben evidente, in altre invece avviene una precipitazione in massa. La flocculazione, in questo caso, è così intensa che le particelle flocculanti molto ravvicinate danno al liquido l' aspetto di una coagulazione massiva. Gradatamente questa specie di colonna scende al fondo della provetta. Se, a fenomeni avvenuti o durante il periodo di formazione, si comunicano alle provettine piccole scosse, il liquido riprende l' opalescenza uniforme. Del valore di questi fatti darò conto nel commento.

Qui voglio dar subito notizia brevissimamente dei casi in cui le nostre ricerche furono praticate, rilevando sinteticamente i sintomi principali presentati dagli infermi e trascrivendo i risultati della lettura delle prove da noi eseguite.

1. — *B. L.* Anni 44. — Broncoalveolite biapicale con segni di caverna nella regione sotto-clavicolare sin. Condizioni generali un po' scadenti; fatti di tossiemia.

La flocculazione inizia dopo un'ora, ma dopo $^1/_2$ ora è ben netta.

2. — *G. C.* Anni 33. — Segni di bronco-alveolite biapicale con estensiane discreta del processo infiltrativo al lobo superiore sin. Condizioni generali un po' scadenti: lievi fatti di tossiemia.

La flocculazione inizia dopo mezz'ora. Dopo un'ora $^1/_2$ è nettissima.

3. — *P. A.* Anni 19. — Segni di sclerosi apicale destra. Broncoalveolite all'apice sin. Condizioni generali buone. Assenza di sintomi di tossiemia.

La flocculazione inizia dopo mezz'ora. Dopo un'ora $^1/_2$ è ben evidente.

4. — *M. F.* Anni 42. — Broncoalveolite biapicale. Lieve diffusione dei fatti umidi al lobo superiore d. Condizioni generali discrete. Assenza di fenomeni tossiemici.

La flocculazione inizia dopo un'ora. Dopo un'ora $^1/_2$ è discretamente visibile e a piccoli fiocchi.

5. — *R. G.* Anni 16. — Lievi segni d'infiltrazione biapicale in via di miglioramento. Condizioni generali buone. Assenza di tossiemia.

La flocculazione dopo un'ora: è a grossi fiocchi dopo un'ora $^1/_2$.

6. — *B. G.* Anni 27. — Segni broncoalveolite biapicale. Esiti di versamento pleurico sin. Assenza di tossiemia. Condizioni generati discrete.

La flocculazione inizia dopo un'ora. Dopo un'ora $^1/_2$ è discreta.

7. — *I. V.* Anni 28. — Condizioni generali scadenti. Laringite t. b. c. Broncoalveolite biapicale. Sacrocoxalgia.

La flocculazione avviene dopo 20 m. Dopo $^1/_2$ ora è netta.

8. — Emiplegico di anni 63.

La flocculazione avviene dopo un'ora e 10'. Il deposito dopo 24 ore, è scarso.

9. — Sessantacinquenne affetto da scompenso cardiaco e bronchite diffusa.

Flocculazione lieve dopo ore 1,15. Il precipitato dopo 24 ore è scarso.

10. — Uomo normale di anni 60.

Dopo un' ora e un quarto non si è ancora iniziata la flocculazione. Dopo 24 ore il precipitato è scarso.

11. — Inferma di anni 60. Ha sofferto di polmonite guarita da pochi giorni.

È in scompenso cardiaco.

La flocculazione è evidente dopo un' ora e un quarto. Discreta q. di precipitato.

12. — Infermo affetto da esiti di reumatismo articolare acuto.

Modica flocculazione dopo un'ora e un quarto. La q. di precipitato è discreta.

13. — Inferma febbricitante per fatti cavernosi bilaterali tubercolari e infiltrazione diffusa. Condizioni generali scadentissime.

Dopo $^1/_2$ ora inizia la flocculazione. Dopo $^1/_2$ ora dall' inizio la flocculazione è netta. Il deposito dopo 24 ore è scarso.

14. — Inferma con segni di caverne bilaterali. Febbricitante. Condizioni generali scadentissime.

Dopo 12 minuti inizia la reazione. La precipitazione è in massa. Dopo mezz'ora è nettissima e sempre in massa. Il deposito, dopo 24 ore è notevole.

15. — Inferma in condiziioni generali discrete. Ha segni di caverna nella fossa sottoclavicolare sin. e fatti infiltrativi diffusi. È febbricitante.

Inizia ln flocculazione dopo $^1/_4$ ora. Dopo $^1/_2$ ora dall' inizio la reazione è netta. Il deposito dopo 24 ore è scarso.

16. — *Segni di stenosi tracheale e di caverna all'apice sin.* È febbricitante ed in condizioni generali scadenti.

La flocculazione inizia dopo $^1/_2$ ora. Dopo $^1/_2$ ora dall' inizio è netta. Il deposito dopo 24 ore è scarso.

17. — Tubercolosi apicale bilaterale discretamente diffusa. Esiti di nefrite. Condizioni generali un po' scadenti.

La reazione inizia dopo 35'. Dopo 15' dall' inizio è ben netta. Il deposito dopo 24 ore è discretamente abbondante. La reazione zonale con il solfato di alluminio è discretamente intensa.

18. — Segni di broncoalveolite specifica biapicale,con maggiore diffusione a sinistra. Condizioni generali buone.

Dopo un'ora inizia la flocculazione che diviene netta dopo 24 ore. La reazione zonale è scarsa. Il deposito è scarso.

19. — Inferma affetta da tubercolosi polmonare con sintomi di caverna nella regione sottoclavicolare d. Condizioni generali ottime.

Inizia la flocculazione dopo $^1/_2$ ora. Dopo $^1/_4$ d'ora dall'inizio la flocculazione è netta. La reazione zonale è poco intensa. Il deposito dopo 24 ore è discreto.

20. — Infermo affetto da infiltrazione biapicale e da segni di bronchiectasia. Le condizioni generali sono scadenti.

La flocculazione incomincia dopo $^3/_4$ d'ora dall'inizio è lieve, ma netta. La reazione è intensa. Il deposito dopo 24 ore è scarso.

21. - Inferma quindicenne affetta da t. b. c. ghiandolare. Ha scarsissimi fatti apicali. All' ilo polmonare d. esiste radiologicamente un notevole opacamento che si interpreta dovuto a ghiandole peribronchiali infiammate. B. K. Condizioni generali un po' scadenti.

La flocculazione inizia dopo $^3/_4$ d' ora. Dopo 35' dall' inizio la flocculazione è netta. La reazione zonale è poco intensa. Il deposito è discreto.

22. — Infermo affetto da broncoalveolite biapicale. Le condizioni generali sono buone.

La flocculazione inizia dopo 51'. Dopo $^1/_4$ d'ora è netta.

23. — Inferma affetta da segni di broncoalveolite biapicale. A sin. si rivelano fatti infiltrativi un po' più estesi. Condizioni generali buone.

La flocculazioue inizia dopo un'ora. Dopo un'ora è netta. La reazione zonale è scarsa. Il deposito è scarso.

24. — Inferma affetta da broncoalveolite specifica biapicale con piu diffusione dei fatti a sin. Lieve oligoemia; del resto condizioni generali discrete.

Dopo $^1/_4$ d'ora inizia a flocculazione. Dopo 18' dall' inizio é discreta: ancora 17' ed è intensa. La reazione zonale è di notevole intensità. Il deposito è discretamente abbondante.

25. — Infermo di 29 anni. Segni di caverna bilaterale. Diffusione del processo infiltrativo tubercolare. Segni di tossiemia. Condizioni generali scadentissime.

La flocculazione incomincia dopo $^1/_4$ d'ora. Dopo $^1/_2$ ora dall' inizio è evidente. Dopo un'ora è nettissima.

26. — Infermo affetto da lievi processi infiltrativi biapicali. Ha avuto lieve emottisi. Le condizionì generali sono buone.

Inizia la flocculazione dopo un' ora. Dopo $^1/_2$ ora dall' inizio è intensa.

27. — Infermo in condizioni generali scadenti. Ha esiti di empiema. Ha segni di caverna e lieve tossiemia.

La reazione in massa inizia dopo $^1/_2$ ora. Dopo $^1/_4$ d'ora dall' inizio è al massimo.

28. — Infermo affetto da segni di broncoalveolite biapicale, con maggiore estensione del processo a sin. Segni d' intossicazinne. Condizioni generali scadenti.

Dopo $^3/_4$ d'ora la flocculazione inizia. È netta dopo un'ora.

29. — Infermo in condizioni generali alquanto scadenti e con sintomi di tossiemia. Fatti polmonari infiltrativi diffusi. Segni di caverna a d.

Dopo 40' s' inizia la flocculazione che è massima dopo $^1/_4$ d'ora dall' inizio.

30. — Infermo in condizioni generali scadentissime. Segni di tubercolosi polmonare ulcerativa. Empiema tubercolare sin. Tossiemia.

La reazione è in massa: inizia 40' ed è al massimo dopo $^1/_4$ d'ora dall' inizio.

31. — Infermo dispnoico, con segni di caverne multiple. Ha edemi discrasici. Ha sintomi di tossiemia. È in condizioni generali scadentissime.

La reazione inizia in massa dopo 40 Dopo $^1/_4$ d'ora dall' inizio è al massimo.

32. — Infermo in condizioni generali discrete. Segni di broncoalveolite biapicale. A sin. vi sono i segni di un processo infiltrativo. L' infermo da tempo è in condizioni stazionarie.

La flocculazione è in massa. Inizia dopo circa un' ora e dopo $^1/_4$ d'ora dall' inizio è intensa.

33. — Infermo affetto da segni di broncoalveolite biapicale, con discreta estensione del processo nella fossa sottoclavicolare sin. Condizioni generali piuttosto buone.

La reazione di flocculazione è ben evidente solo dopo un'ora.

34. — Infermo affetto da segni di broncoalveolite biapicale. Le condizioni generali sono un po' scadenti e quelle locali stazionarie da vario tempo.

La flocculazione è netta dopo un'ora. Dopo un' ora e un quarto intensa.

35. — Ha segni di broncoalveolite biapicale e con leggeri fatti infiltrativi ai 2 lobi. Ha lievi segni di tossiemia. Lesioni lentamente evolutive.

Dopo $^1/_2$ ora flocculazione iniziale; intensa dopo un'ora e mezzo.

*
* *

Riassumendo i dati sopra esposti, degl' infermi sul cui siero noi eseguimmo le nostre esperienze — in tutto 35 — 5 sono stati di controllo, 30 affetti da tubercolosi polmonare. Nei 5 in cui fu esperimentato per controllo e per comparazione, 3 erano affetti da malattie senza fatti distruttivi o degenerativi degli organi, 1 con sintomi di bronchite diffusa, 1 in condizioni di salute normali.

I trenta tubercolosi possiamo dividerli in 3 gruppi:

1. infermi in coudizioni locali e generali gravi;

2. infermi in condizioni generali buone ma con segni di fatti degenerativi polmonari;

3. infermi in condizioni locali e generali piuttosto buone.

In alcuni di questi pazienti abbiamo controllato la quantità di precipitato a sedimentazione completa, in altri abbiamo voluto eseguire la reazione zonale con la stessa soluzione di solfato di alluminio onde stabilire se vi fosse concordanza fra intensità e celerità della reazione flocculante, la quantità di deposito dovuto alle globuline precipitate e la reazione zonale. Inoltre nel precipitato abbiamo praticato gli esami che di solito si eseguono per rilevare la presenza di globuline nel siero e questi ci sono risultati positivi. Aggiungendo infatti, al deposito della soluzione fisiologica i fiocchi di sostanza deposta al fondo delle provette si ridiscioglievano e il liquido (siero + soluzione di solfato di alluminio) non aveva più l'opalescenza che prosentava all' inizio della reazione ma diventava normalmente llmpido.

La lettura delle nostre esperienze ci ha portato inoltre ai seguenti risultati:

a) Nei sieri degli infermi del 1° gruppo — 13 in tutto — la reazione iniziò $^1/_4$ d' ora, $^1/_2$ ora, $^3/_4$ ora dopo avvenuta la mescolanza con la soluzione di solfato di alluminio. Posso affermare che questa velocità di reazione era in genere in rapporto con la gravità del male. Questo rapporto appariva più nettamente circa la velocità della manifestazione ben evidente

del fenomeno dall' inizio della reazione in quanto che nei casi con distruzione polmonare il tempo che trascorreva fra l'inizio e la flocculazione manifesta era brevissimo. La flocculazione in massa avveniva precisamente in questi ultimi infermi. Non trovammo un riscontro netto fra intensità della reazione e quantità di deposito, ma diciamo subito che il nostro mezzo d'apprezzamento semplicemente ottico poteva esser fallace perchè il deposito spesso non era completamente al fondo ma anche lungo le pareti. Un riscontro ben evidente trovammo invece fra intensità della reazione e intensità dell' opa escenza iniziale. Anche l' intensità della reazione zonale non esitiamo a dire che era relativamente concordante con quella precipitante.

b) Nei sieri degl' infermi del 2° grnppo (7) la flocculazione ha inizio dopo un'ora in 5, in 2 dopo $^1/_2$ ora. È ben evidente, ma delicata e il deposito è scarso. Non avviene in massa in nessun caso.

c) Nei sieri degl' infermi del 3° gruppo (10) la reazione è avvenuta dopo un'ora e intensa dopo un'ora e mezzo.

I soggetti di controllo presentano una flocculazione evidente solo dopo un' ora e un quarto. Essa fu sempre lieve e delicata e il deposito scarso, ad eccezione dell' infermo affetto da bronchite e scompenso cardiaco, in cui fu alquanto più intensa. In questi casi non furono praticate reazioni zonali.

Da quanto ho detto è lecito quindi concludere che un certo rapporto esiste fra l' intensità di questa reazione e la gravità delle lesioni polmonari e delle condizioni generali.

Ma prima di esprimere il nostro giudizio definitivo sul valore di questo fenomeno di flocculazione, ci sembra opportuno di premettere alcune considerazioni generali.

*
* *

La chimica fisiologica c' insegna che le proteine possono essere precitate con vari metodi di cui alcuni sensibilissimi e specifici per alcune di esse. La precipitazione può avvenire

con o senza denaturazione delle proteine stesse. Si sa, ad esempio, che l'aggiunta ad un siero di acido acetico + qualche goccia d'una soluzione di Fe o Ferrocianuro K in assenza di un eccesso di solfato di magnesio — l'aggiunta di acido acetico o ossalico quando nel siero siavi disciolto un eccesso di Na CL, o Na2 S O_4, o Mg. SO_4 — l'aggiunta di acido fosfovolframico, fosfomolibdenico, fosfotungstenico, sali di metalli pesanti, alcool assoluto con alcali o lieve acidità, aldeidi — per non citare che poche sostanze adoperate — produce nel siero stesso la precipitazione di tutte le sue proteine o di alcune, denaturandole come avviene per l'aggiunta dell'anidride dell'acido fosfoglicerico, dell'acido taurocolco ecc. Si sa anche che le stesse sostanze sono precipitate, senza denaturazione, da alcuni solfati e acetati i quali riescono a precipitare prima le globuline e che il loro potere precipitante è tanto più forte quanto più solubili sono i detti sali neutri, perchè essi riescono a precipitarle togliendo loro il solvente.

Orbene si è cercato da vari studiosi dei problemi biologici di usufruire delle reazioni che possono produrre questi ultimi sali solubili, per la ricerca delle globuline. Di esse inoltre hanno voluto vedere sia la velocità di precipitazione sia la quantità precipitante. Coloro che si sono dedicati allo studio della chimica clinica hanno tentato di sottoporre questi metodi di ricerca ai fini della clinica, vale a dire han cercato di trarre giudizi prognostici e diagnostici da tali fenomeni. In verità, circa i giudizi diagnostici, questi fenomeni di precipitazione con metalli o sali di metalli — a differenza della termo-precipitazione con estratti di organi — hanno dato poco frutto, ma dal punto di vista prognostico, in alcuni gruppi di malattia, sono riusciti di un certo giovamento al medico.

Infatti le analisi microchimiche eseguite sul plasma sanguigno nelle malattie che inducono nell'organismo distruzione di tessuti o fenomeni d'intossicazione — tubercolosi, sifilide, cancro, suppurazioni croniche con fenomeni degenerativi dei vari organi — ci hanno posto a conoscenza di un fatto: in queste malattie esistono perdita di albumina ed aumento delle

globuline nel sangue circolante. Cosicchè l'equilibrio fra i due grandi gruppi proteici esistenti nel plasma è rotto a favore delle globuline le quali — appunto in seguito a questo squilibrio colloidale — diventano anche più facilmente precipitobili.

Su questi principî per l'appunto posano i metodi di ricerca dell'Alder circa la determinazione quantitativa del siero nei vari stadi della tubercolosi, del Sachs-Ottingen circa la stabilità colloidale del plasma col riscaldamento, alcool, sal di cucina, solfato di ammonio ed altri sali, circa la labilità colloidale del *liquor* nelle affezioni luetiche (R. di Nonne-Apelt). Precisamente su questi stessi principi si basa il metodo di precipitazione del Daranyi (alcool diluito + riscaldamento a 60°) usato dal Mátéfy in un primo tempo e poi abbandonato per sperimentare il proprio metodo e sperimentato in Francia da S. I. de Jong, M.lle Wolf e M. Azerad i quali ne approvano il valore clinico dal punto di vista prognostico.

Non tardammo ad accorgerci che anche le nostre esperienze preliminari sorte casualmente nel corso di ricerche sulla velocità di precipitazione di sostanze pesanti nei vari sieri — come già dicemmo — avevano la loro spiegazione in fenomeni di squilibrio colloidale e che l'*uso del solfato d'alluminio doveva richiedere lo stesso meccanismo per la precipitazione delle globuline.* Lo stesso Mátéfy riporta a questo fenomeno il processo di precipitazione. Del resto — dopo le brevi notizie premesse di chimica fisiologica sulle sostanze capaci di precipitare le proteine — i fatti osservati da noi e dagli autori citati non sono passibili di altre spiegazioni.

Ha un valore clinico reale questa nuova reazione?

Non può certo adoperarsi dal punto di vista diagnostico perchè gli stessi fenomeni di precipitazione nello stesso spazio di tempo noi vediamo nelle malattie più diverse purchè esista un notevole stato d'intossicazione o di distruzione di un organo. In questo senso invece danno risultati forieri di buone promesse

le nuove ricerche sulla precipitazione fra siero di malato ed estratti di organi. Ma ad una reazione fra siero ed un sale non si poteva chiedere quella specificità, quella variazione di sensibilità che possiamo attenderci cimentando il siero di un malato con sostanze estrattive appartenenti a tessuti dell'organismo e perciò aventi in sè stesse qualche cosa di specifico.

Dove invece la nostra reazione ha il posto che le spetta, dove acquista un certo valore si è appunto nel giudizio prognostico. Certamente ogni malattia in cui esiste alterazione notevole dei tessuti dà anche al complesso colloidale della parte liquida del sangue una fisonomia diversa dalle condizioni normali in quanto che questo complesso — date le anormali condizioni d'ambiente in cui circola e da cui attinge materiali, diverrà più instabile, quindi più facile a cambiare la sua fisonomia sotto l'azione di sostanze energicamente catalizzatrici, quindi ancor più facile a mostrarci — con segni controllabili dai nostri mezzi di laboratorio — la sua instabilità, la sua variazione strutturale.

Appunto sfruttando questo fenomeno visibile ci è dato di adoperare questa varia labilità del siero a scopo prognostico. Se prodotti di distruzione cellulare circolanti o sostanze tossiche comunque prodottesi nel corso di una malattia inducono una alterazione colloidale del siero, di certo questa deve essere in rapporto diretto con la quantità di dette sostanze e cioè quanto maggiore sarà la quantità e la tossicità tanto più accentuata sarà la labilità del siero stesso e perciò più facilmente e celeremente provocabile il fenomeno della precipitazione per mezzo delle sostanze da noi adoperate.

Da ciò la prognosi a seconda dell'intensità maggiore o minore del fenomeno e anche a seconda della velocità di produzione del fenomeno stesso.

Forse non ha meno valore prognostico l'intensità dell'opalescenza che si nota al momento della mescolanza fra i due liquidi (siero + soluzione di solfato d'alluminio) poichè essa è indice di una maggiore produzione di globuline a spese delle albumine che avviene in ragione diretta delle maggiori alterazioni degli organi lesi.

Lo stesso valore si deve assegnare alla precipitazione in massa.

Con i soli mezzi ottici non è possibile dare un valore alla quantità di precipitato che deposita nel fondo delle provette.

Ulteriori prove merita la reazione zonale perchè — fatta con le maggiori cautele onde non porre a contatto quantità di siero diverse per ogni malato — può indicare molto più rapidamente che la precipitazione, il grado e la gravità del male.

CONCLUSIONI

1. — La precipitazione delle globuline — con le variazioni di velocità nella formazione del fenomeno e con le variazioni d'intensità — può servire o d'indice prognostico nelle affezioni con distruzione degli organi o con intossicazione.

2. — Questo fenomeno poggia sulla maggior labilità acquistata dal siero di sangue.

3. — La precipitazione delle globuline si può ottenere con vari catalizzatori organici ed inorganici.

4. — Noi adoperammo — dopo altri tentativi — il solfato d'alluminio seguendo i consigli del Matefy e saggiammo la reazione su individui affetti da tubercolosi a vari stadi.

5. — In generale l'intensità e la velocità di reazione corrisposero al grado di lesione o d'intossicazione degli infermi.

6. — Siamo d'opinione che un certo orientamento circa la prognosi possiamo già avere dall'intensità dell'opalescenza che appare all'atto della mescolanza dei due liquidi.

7. — La reazione zonale con il solfato d'alluminio al $^1/_2$ $^0/_{00}$ merita di essere meglio e più a lungo sperimentato per gli stessi scopi.

APPUNTI BIBLIOGRAFICI

L. Matefy. — Una nuova reazione del siero del sangue per la determinazione dell'attività della tubercolosi (« Med. Klin. », N. 21, 1923).

S. I. de Jong, M.lle Wolf, M. Azerad. — La reazione del Daranyi nei tubercolosi (« Revue de la Tubercolose », 3ª serie, tome IV, N. 2, Avril 1923).

ISAMU OGAWA. — Studio sulle reazioni di precipitazione e deviazione negli essudati pleurici, con riguardo speciale alle pleuriti tubercolari (« The Souvn. of Immunology », sett. 1922).

FANELLI. — Precipitazione e autosieroreazione nella infezione tubercolare (« Folia medica », 15 ottobre 1922).

FEZZO. — La termoprecipitazione nella diagnosi di tubercolosi (« Riforma medica », 2 ottobre 1920).